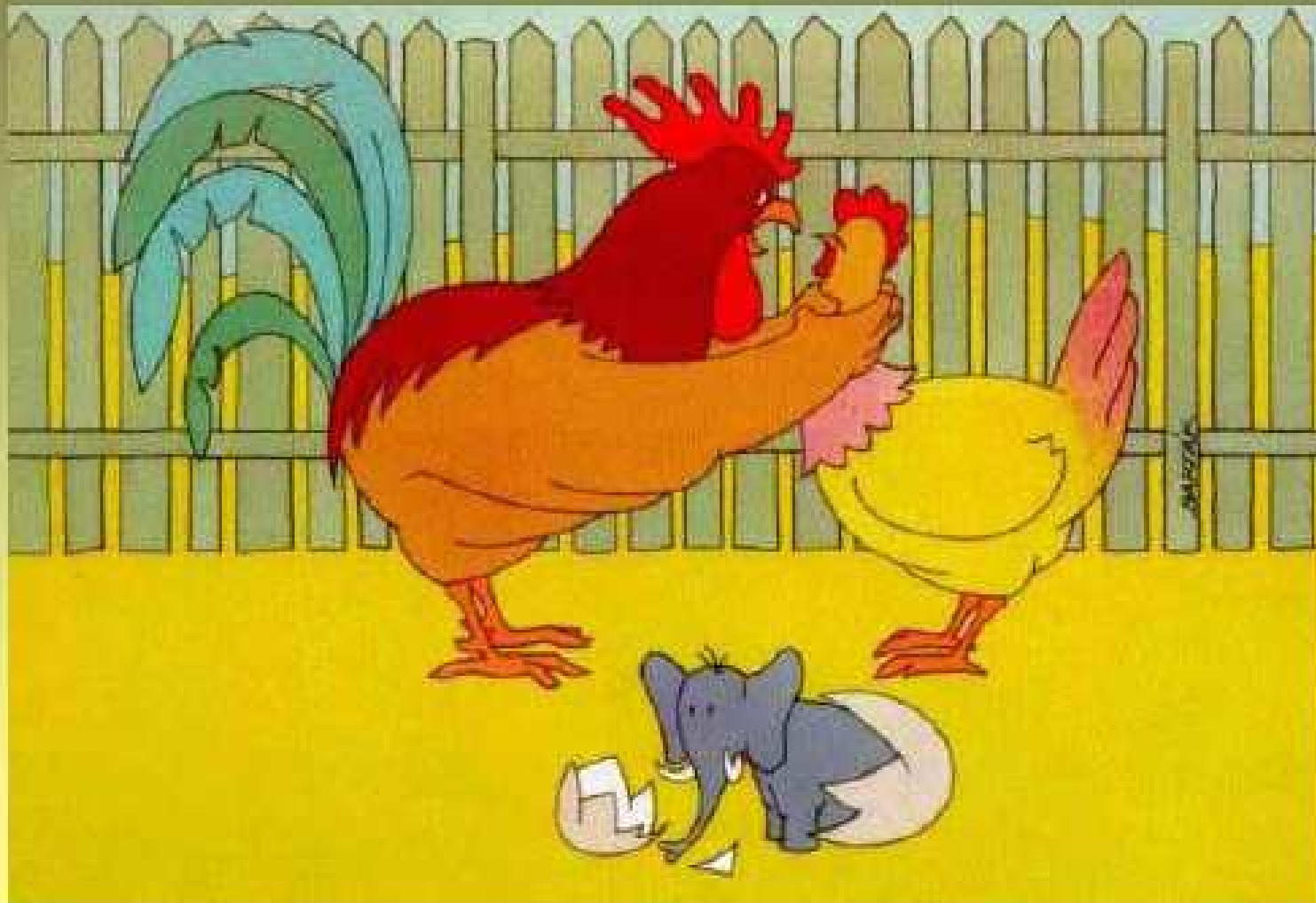


# MUTACIÓN GÉNICA



Mutaciones Génicas: Corresponden a alteraciones puntuales a nivel de la molécula de ADN.



# MECANISMOS

Sustitución - Inserción - Delección

**Sustitución:** Una base nitrogenada sustituye a otra en la cadena de ADN.

**Inserción:** Una base nitrogenada se incorpora (inserta) en la cadena de ADN.

**Delección:** Una base nitrogenada se pierde (deleta) en la cadena de ADN.

## TIPOS DE MUTACIONES:

- a) Silenciosas
- b) De sentido
- c) Sin sentido
- d) De cambio de encuadre

A) SILENCIOSAS: Se produce en segmentos no funcionales, o en tripletes de genes de manera que el aminoácido que codifica sea el mismo.

Resultado: no alteran la cadena polipeptídica.

ARNm original  
polipéptido

AUG  
met

AAG  
lis

UUC  
fen

CGC  
arg

UCC  
ser

(Sustitución)  
polipéptido

AUG  
met

AAG  
lis

UUC  
fen

CGA  
arg

UCC  
ser

**B) DE SENTIDO:** Se produce en tripletes de genes y codifica para un aminoácido diferente, que difiere en un solo aa con el producto final.

**Resultado:** se altera la cadena polipeptídica.

ARNm original  
polipéptido

AUG  
met

AAG  
lis

UUC  
fen

CGC  
arg

UCC  
ser

(Sustitución)  
polipéptido

AUG  
met

CAG  
gln

UUC  
fen

CGC  
arg

UCC  
ser

C) SIN SENTIDO: termina la traducción antes, al aparecer por mutación un codón de terminación (UAG, UAA, UGA)

Resultado: se altera la cadena polipeptídica.

ARNm original	AUG	AAG	UUC	CGC	UCC
polipéptido	met	lis	fen	arg	ser
(Sustitución)	AUG	UAG	UUC	CGC	UCC
polipéptido	met	terminación.	-----		

**D) CAMBIO DE ENCUADRE:(de marco de lectura) se lee a partir de la mutación una cadena polipeptídica totalmente diferente.**

ARNm original	AUG	AAG	UUC	CGC	UCC...
polipéptido	met	lis	fen	arg	ser
(delección)	AUG	AAG	<del>X</del>	UCC	GCU
polipéptido	met	lis		ser	ala

ARNm original	AUG	AAG	UUC	CGC	UCC...
polipéptido	met	lis	fen	arg	ser
(inserción)	AUG	GAA	GUU	CCG	CUC C...
polipéptido	met	glu	val	pro	leu



## TEORÍAS SOBRE LA VARIACIÓN GENÉTICA

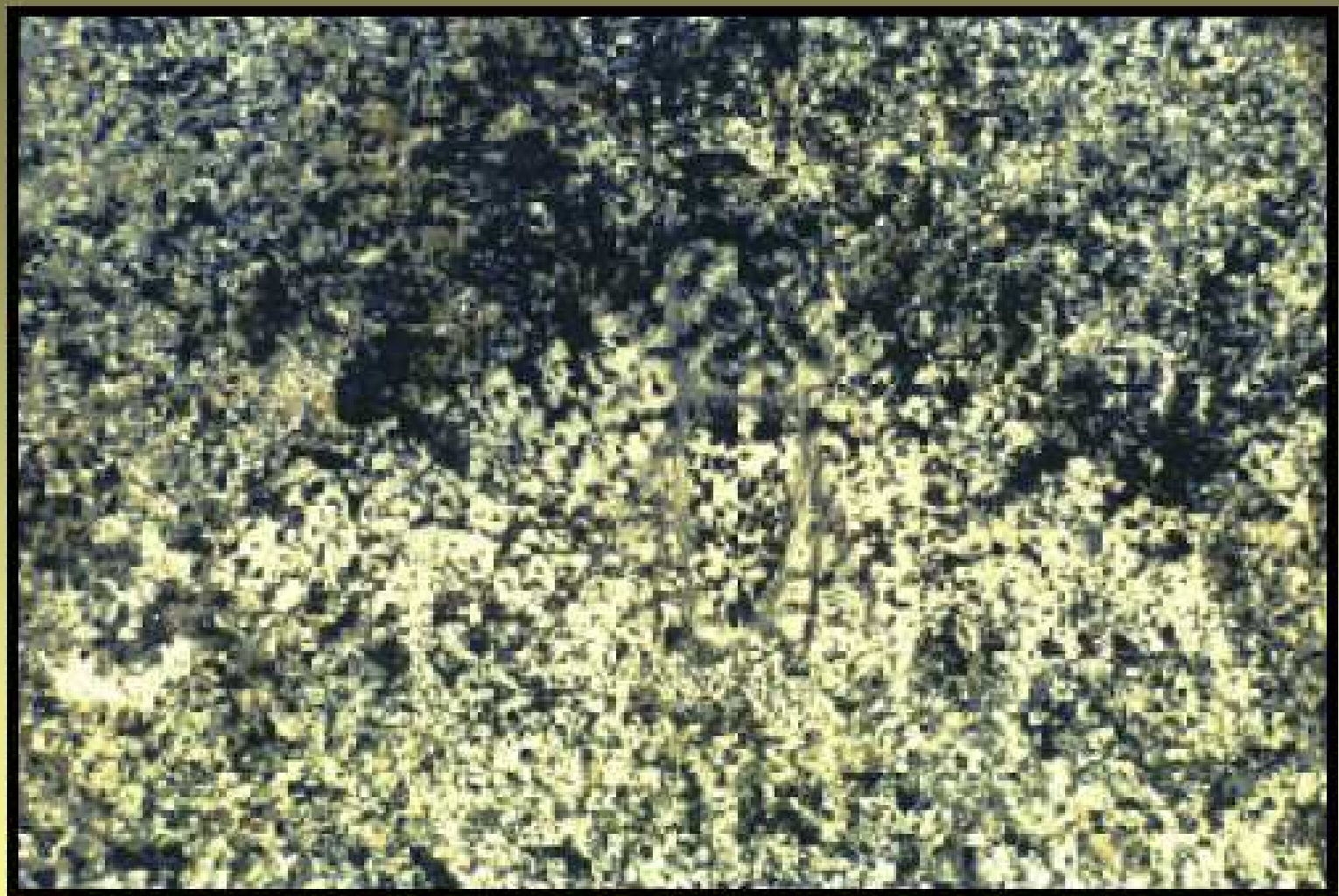
Los cambios genéticos se producen por **mutación** (aparición de nuevas formas alélicas)

El mutante surge para adaptarse al medio.

**J.B.Lamarck**: "Las características adquiridas se heredan". Ej. Longitud del cuello de las jirafas).

El mutante surge al azar y sobrevive si el medio le es favorable.

**C. Darwin**: "La evolución se da por selección natural" (Ej. Variaciones entre los pinzones).



*Biston betularia*



*Biston betularia*



*Biston betularia*



*Biston betularia*

**FRECUENCIA DE MUTACIÓN:** Probabilidad con que se da una determinada mutación por entidad biológica por generación.

### **FRECUENCIAS DE MUTACIÓN**

<u>Organismo</u>	<u>Tipo de mutación</u>	<u>Frecuencia x10<sup>-5</sup></u>
Bacteriófago T2	Inhibición de lisis	0,001
E. coli	Resistencia estreptomicina	0,0004
E. coli	Resistencia al fago T1	0.003
E. coli	Triptofano +	0,006
Ratón	Ojo rojo	0,85
Hombre	Daltonismo	2,8
Hombre	Albinismo	2,8
Hombre	Enanismo	1 – 14
Hombre	Hemofilia	2 – 3,2

# MUTACIONES GÉNICAS:

## ¿Cómo se producen?

**MUTACIÓN ESPONTÁNEA:** Propiedad de un gen de cambiar de una a otra forma alélica. (ej. Errores de copia, cambios tautoméricos, trasposones, etc.)

**MUTACIÓN INDUCIDA:** Por la acción de agentes externos. (ej. Radiaciones, químicos, etc.)

## MUTACIONES ESPONTÁNEAS:

S.Benzer: "Las mutaciones espontáneas no dependen solo del par de bases mutante sino que estarían afectadas por los pb cercanos"

Estas regiones son conocidas como "puntos calientes"



# MUTACIONES INDUCIDAS POR AGENTES FÍSICOS

## RADIACIONES.

### RADIACIONES IONIZANTES

<u>Tipo</u>	<u>Riesgo</u>
Rayos X	Peligrosa, penetrante
Rayos Gamma	Peligrosa, Muy penetrante
Rayos alfa	Muy peligrosa
Rayos Beta	Puede ser peligrosa
Neutrones	Muy peligrosa
Protones	Muy peligrosa

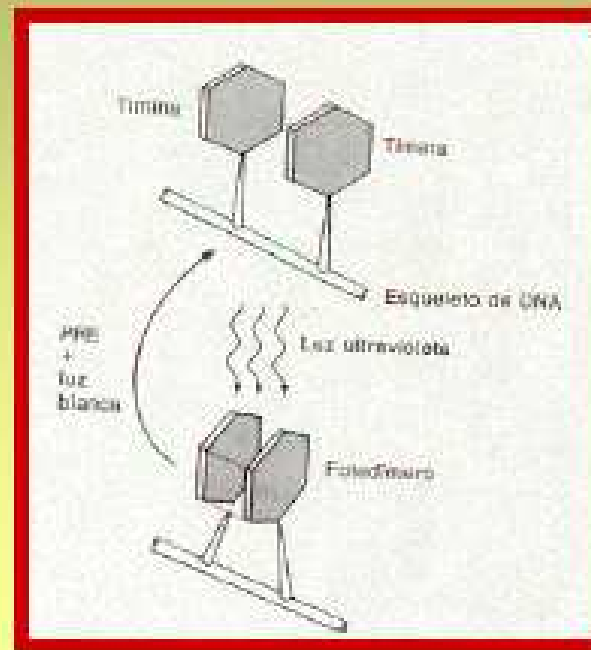
### FACTORES INTERVINIENTES

Dosis, Tipo de Radiación, Factores externos,  
Calidad del material (Volumen nuclear, nº cromosómico, duración del ciclo celular, etc.)

## RADIACIONES NO IONIZANTES

Ultrasonido, ondas hertzianas, microondas, Luz ultravioleta.

Radiación U.V. produce dímeros de timina T – T  
(Son reparados por enzimas (endo, exo, polim. Y ligasas)



## **MUTAGENOS QUÍMICOS**

### **Etapas:**

- 1.- Entrada a la célula e interacción con componentes extracromosómicos.
- 2.- Unión del mutágeno o su derivado con el cromosoma.
- 3.- Reacción química entre ambos.

### **Ejemplos:**

**Fármacos y Drogas:** Acridinas, LSD, Cafeína, Nitrofurazona, Xilol, Fenol, Formol, Diaminas, etc. (Inserción)

**Antibióticos:** Mitomicina C, Estreptonigrina, Fleomicina, Azaserina, etc.

**Aditivos de la alimentación:** Ciclamatos, Ciclohexilamina, EDTA, Nitritos, Acido Nitroso, Anilinas, etc. (Sustitución)

**Pesticidas, Derivados nitrogenados, Peróxido de hidrógeno, Peróxidos orgánicos, Sales metálicas, etc.**

### **Diferencias entre agentes químicos y radiaciones ionizantes:**

<b>Químicos</b>	<b>Rad. Ionizantes</b>
Actúan en las cromátidas en G1	Rompen cromosomas en G1
Actúan en G2 produciendo mutaciones que no se manifiestan en la siguiente mitosis	En G2 se manifiestan en la profase siguiente.
Se pueden localizar en zonas cromosómicas.	Actúan al azar.
No varía su acción en ausencia de oxígeno.	Su acción aumenta en presencia de oxígeno.
Provocan mutaciones puntuales.	Provocan aberraciones cromosómicas y además mutaciones puntuales.

## **CLASIFICACION DE MUTAGENOS AMBIENTALES**

### **Grupo 1: Sustancias Mutagénicas Sintetizadas por el Hombre y Usadas Directamente en Condiciones Específicas**

#### **A. FARMACOS**

- |                          |                    |
|--------------------------|--------------------|
| a. Agentes antitumorales | b. Antibióticos    |
| c. Narcóticos            | d. Anticonceptivos |
| e. Excipientes           | f. Anestésicos     |

#### **B. PESTICIDAS**

- |                  |                  |
|------------------|------------------|
| a. Insecticidas  | b. Rodenticidas  |
| c. Herbicidas    | d. Funguicidas   |
| e. Molusquicidas | f. Helminticidas |

#### **C. ADITIVOS**

- a. Alimentarios
- b. Otros (cosméticos)

#### **D. CONTAMINANTES BIOLÓGICOS**

**Grupo II : Sustancias Mutagenicas Usadas en la Industria o Volcadas en el Medio Ambiente como Subproductos de la Industria**

- A. AGENTES ALQUILANTES INDUSTRIALES**
- B. SOLVENTES ORGANICOS**
- C. POLUYENTES DEL AGUA**
- D. POLUYENTES DEL AIRE**
- E. METALES PESADOS**

**Grupo III : Sustancias Mutagénicas Naturales**

- A. ALCALOIDES**
- B. PRODUCTOS DEL METABOLISMO MICROBIANO**

# MUTACIONES GÉNICAS y CARCINOGENESIS

EXISTE RELACIÓN DIRECTA ENTRE SUSTANCIAS  
MUTAGÉNICAS Y CANCERÍGENAS.

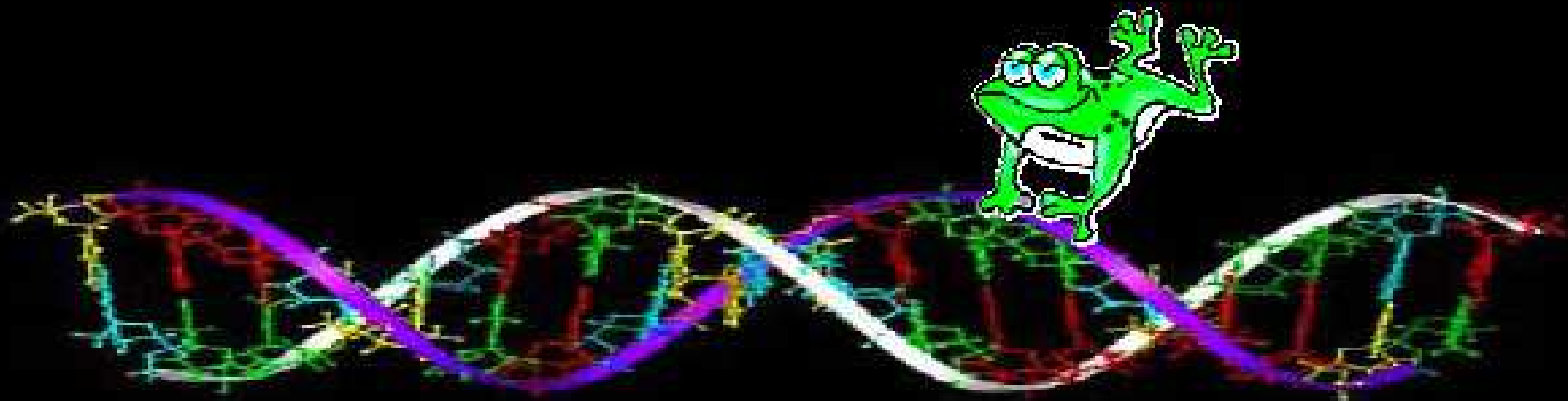
Ensayo de Ames: Cepa de *Salmonella typhimurium* histidino dependiente. No crece en medio mínimo, pero sí lo hace cuando un mutágeno es adicionado.

VENTAJAS: Ensayo de corta duración, Eficaz  
(más de 90% de aciertos)

# **MUTACIÓN GÉNICA II**

## **ELEMENTOS**

### **TRANSPONIBLES**





## ¿QUÉ SON?

Son segmentos de DNA que saltan de un lugar a otro dentro del genoma.

## OTRAS DENOMINACIONES



- ✓ Tranposones
- ✓ DNA egoísta
- ✓ DNA saltarín
- ✓ DNA móvil
- ✓ DNA basura



# ¿Por qué hablamos de MUTACIÓN GÉNICA?



**Su movimiento por el genoma puede:**

- Interrumpir la función de genes**
- Provocar variaciones fenotípicas**
- Transportar genes importantes para la célula.**
- Existir sin consecuencias apreciables.**

**¿Dónde se han visto?**

- ✓ **Bacteriófagos**
- ✓ **Bacterias**
- ✓ **Otros virus**
- ✓ **Hongos**
- ✓ **Plantas superiores**
- ✓ **Animales superiores**
- ✓ **Invertebrados**

## **CARACTERISTICAS:**

- **No pueden replicarse separados del cromosoma hospedero, porque no tienen un sitio para el origen de su replicación.**
- **Algunos genes ligados intervienen en su movimiento de un lugar a otro.**
- **Presentan copias múltiples dispersas en el genoma.**
- **Saltan dentro de los cromosomas y entre cromosomas.**
- **Los transposones pueden regular la expresión génica.**

## ESTRUCTURA BASICA: Transposon Simple

-Presentan secuencias repetidas terminales e invertidas

-Reg. CENTRAL: codifican una enzima la TRANSPOSASA que ➡ permite que inserten en diferentes sitios del genoma: transposición.

TRANSPOSASA: IS

5' GAGC ———  ——— GCTC 3'

## SECUENCIAS DE INSERCIÓN

- ★ Más de 20 IS diferentes en *E. coli*
- ★ Son eventos raros: 1 cada  $10^5$  a  $10^7$  células/ generación
- ★ Presentan señales de inicio y terminación de transcripción y traducción
- ★ Presentan secuencias invertidas terminales

Secuencias invertidas terminales (5-11 pb)



Región que codifica la  
transposasa (transposición)  
(700-1500pb)



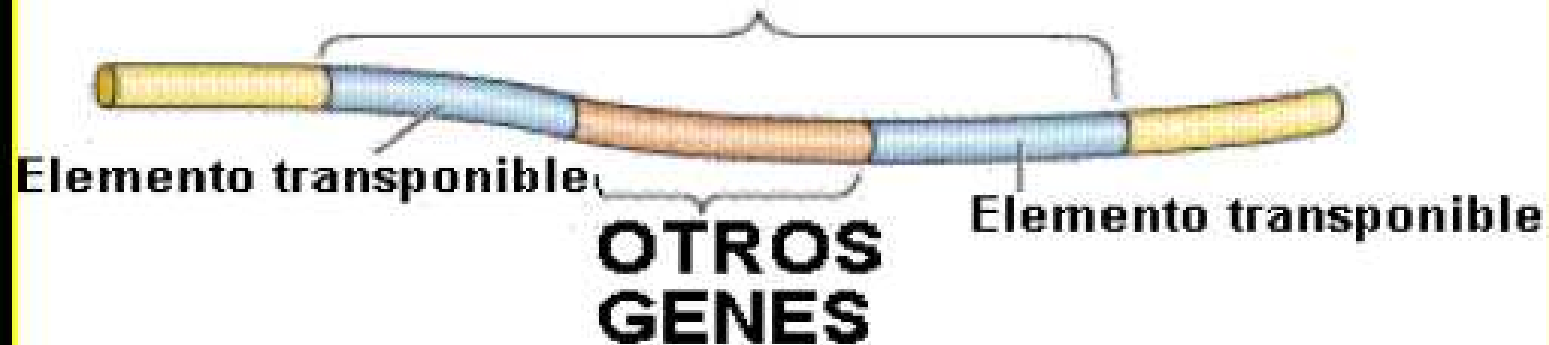
# TRANSPOSONES BACTERIANOS

**Simple**

**Compuestos**

**Contienen  
información  
genética adicional**

## Transposón complejo



## **Dos modelos de transposones**

**CONSERVATIVO**

**Cambian de lugar**

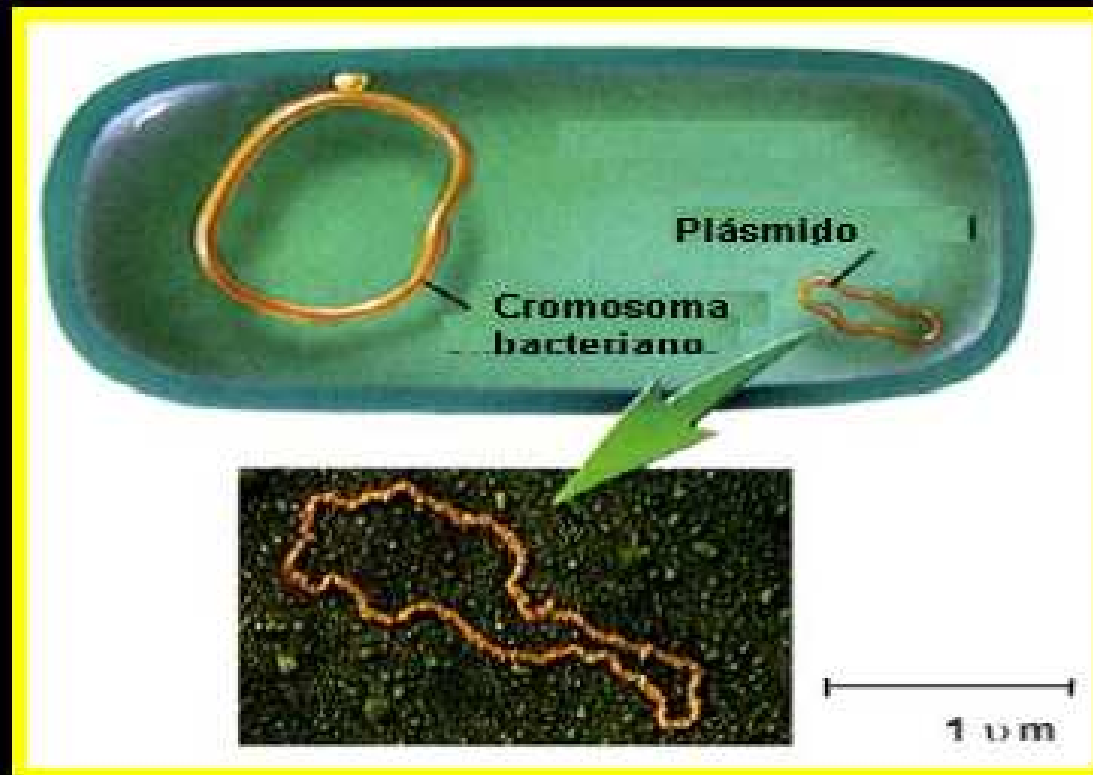
**REPLICATIVO**

**Saltan dejando  
una copia en el  
lugar original**

# TRANSPOSONES QUE SE MUEVEN COMO DNA

¿Dónde los encontramos?

Procariotas: Secuencias de inserción (IS)



En bacterias



La mayoría  
corresponden  
a IS



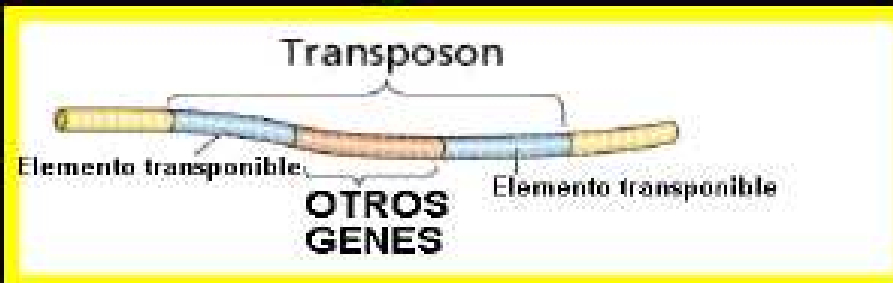


# ☀ Resistencia a antibióticos:

Plásmidos R:

Las bacterias adquieren multiresistencia

Presentan generalmente elementos móviles (transposones)



1  $\mu$ m



## SECUENCIAS DE INSERCIÓN

- ★ Más de 20 IS diferentes en *E. coli*
- ★ Son eventos raros: 1 cada  $10^5$  a  $10^7$  células/ generación
- ★ Presentan señales de inicio y terminación de transcripción y traducción
- ★ Presentan secuencias invertidas terminales

Secuencias invertidas terminales (5-11 pb)



Región que codifica la  
transposasa (transposición)  
(700-1500pb)



## **MODELO DE TRANSPOSICIÓN DE IS**

### **TRANSPOSASA**

- ✓ Separa a la IS del DNA donante
- ✓ Hace cortes escalonados en la secuencia del DNA blanco
- ✓ Liga el extremo 3' de la IS al 5' del DNA blanco

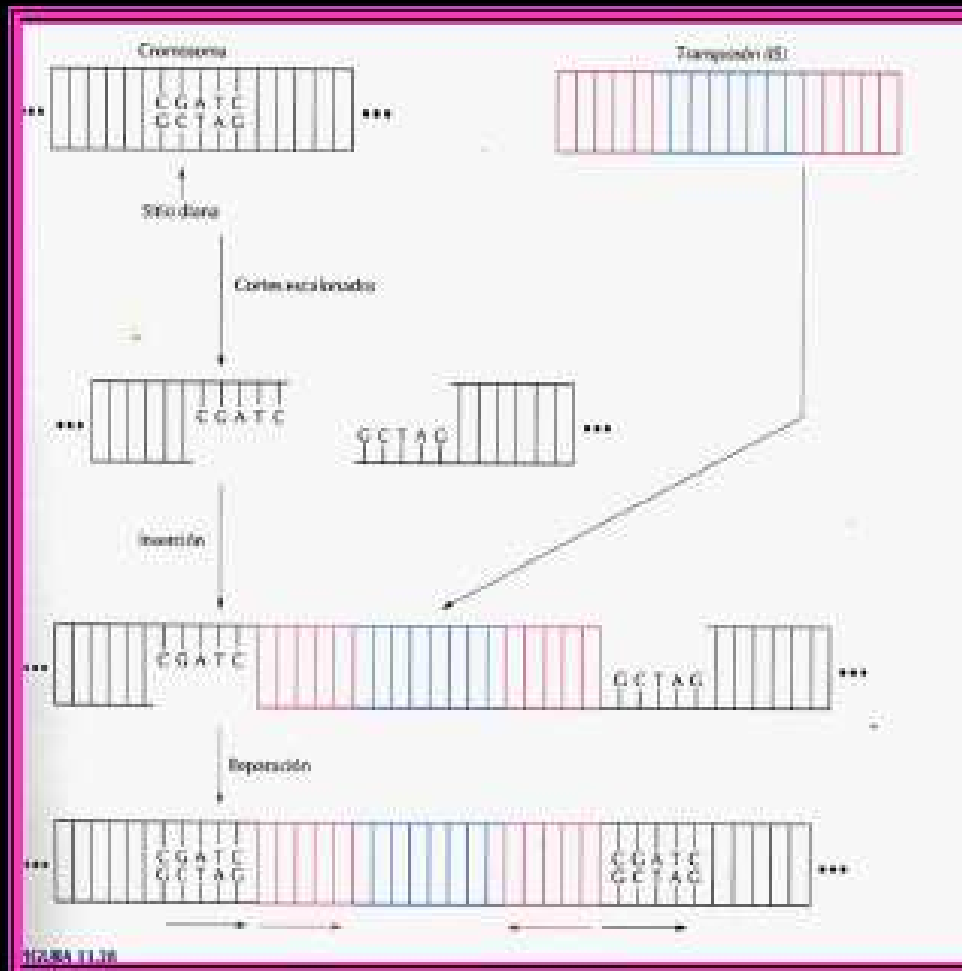
### **DNA POLIMERASA**

- ✓ Extiende el extremo 3' cortado

### **LIGASA**

- ✓ Une los extremos 3' extendidos a los 5' de la IS

## Corte escalonado: reparación: repetición directa



**TRANSPOSASA**

**DNA POLIMERASA**

**LIGASA**

## TRANSPOSONES DNA EN EUCARIOTAS

- ✓ Elementos Ac/Ds en el maíz
- ✓ Elemento P en Drosophila
- ✓ Humanos  $\Rightarrow$  300.000 copias de transposones completos o con deleciones: 3 % del genoma humano



# Barbara Mc Clintock (1944) los descubre en el grano de maíz (Premio Nobel, 1980)



**Alelo Dominante (C)**  
activado: Ds no se  
expresa.



**Alelo C inactivado**  
por la presencia de  
Ac y Ds inactiva C



**1) C inactivado: Ac + Ds**  
**2) C activado: Ds se**  
transpone o salta:  
manchas rojas.

**Sistema Ac-Ds (dos transposones):**

**Ac=activador (autónomo: con transposasa)**

**Ds=disociador (sin transposasa)**

## **LINEs (Long interspersed nuclear elements)**

**Tres familias. Sólo L1 se transpone en el genoma humano contemporáneo**

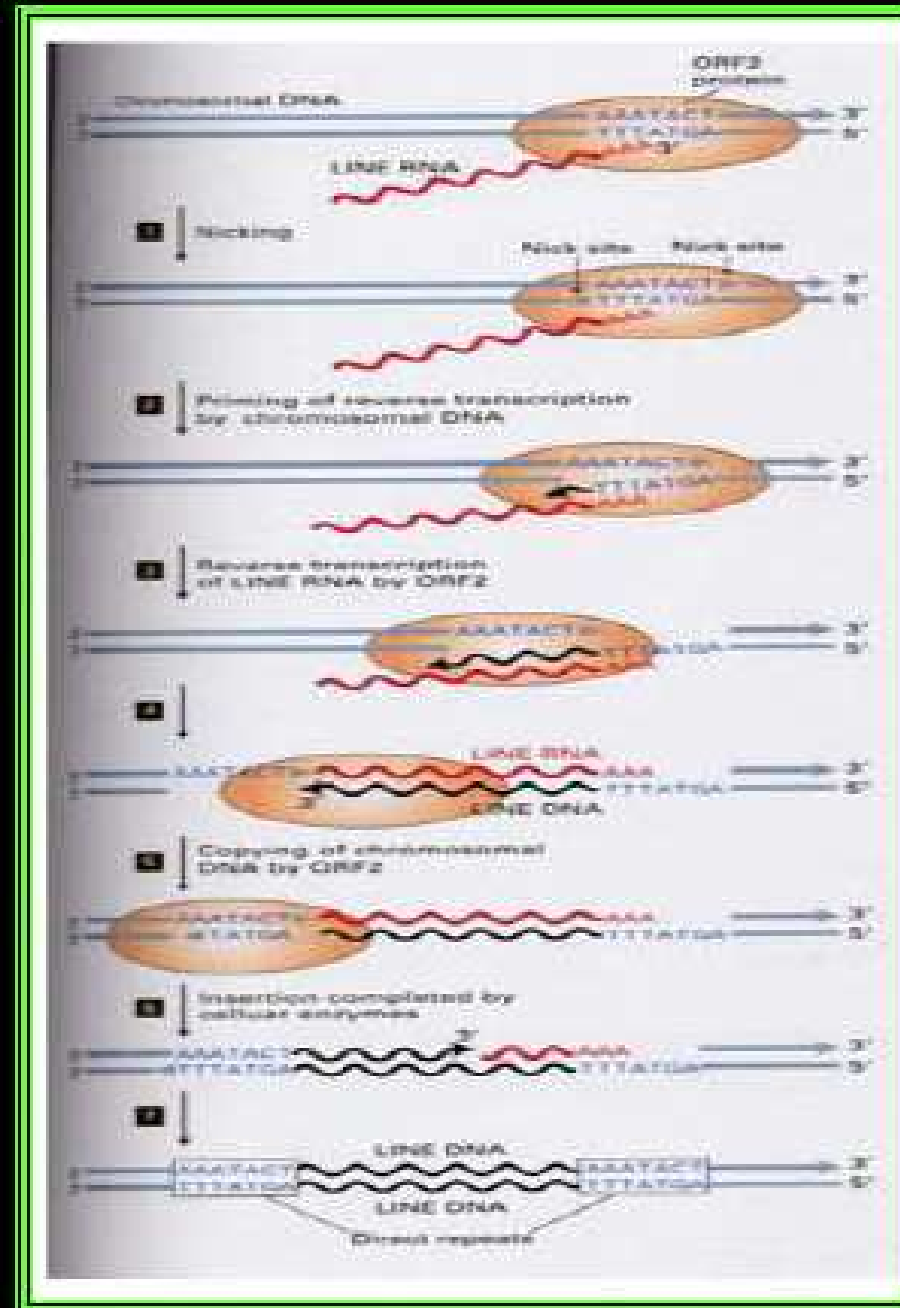
**Secuencias de 6-7kb repetidas entre 20-50.000 en el genoma**

**21 % del DNA humano total**



# MECANISMO DE TRANSPOSICIÓN

1. Transcripción de ORF1 y ORF2
2. Traducción a proteínas ORF1 y ORF2





## **SINEs (Short interspersed nuclear elements)**

- ✓ **100-400 pb**
- ✓ **13 % del total del DNA humano**
- ✓ **No codifican proteínas**
- ✓ **Secuencias de DNA medianamente repetidas**

**La mayoría corresponde a elementos *Alu***

**Familia Alu: 300pb repetidas 300.000 veces (no se transcribe)**

# **DÓNDE SE DA LA TRANSPOSICIÓN**

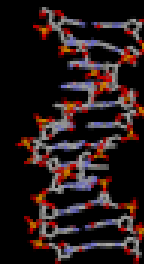
**A. Células germinales**

**B. Células somáticas**

**A. Pueden pasar a las nuevas generaciones  
(en los sitios nuevos)**

**B. Efectos fenotípicos negativos. Ej:  
Inactivación de un gen supresor tumoral**

**Efectos fenotípicos negativos. Ej:  
Inactivación de un gen supresor  
tumoral**



**Y a nivel evolutivo...**

**Creación de nuevos genes por  
remezclado de exones preexistentes**

**Generación de familias génicas por  
duplicación génica**

**Intervención en la regulación de la  
expresión génica**

## **DNA basura pero...**

**¿Por qué se encuentran en tan alto porcentaje?**

**¿Presentan alguna función en la adaptación al medio?**

**¿Están involucrados en la resistencia a antibióticos en bacterias?**

**¿Cuál es su función en la evolución de eucariotas?**

**Son similares a los retrovirus**



## **BIBLIOGRAFÍA**

**Klug, W; Cummings, M. Conceptos de Genética. Printice Hall. 1999**

**Tamarin, R. H. Principios de Genética. Editorial Reverté, S.A. 1997**

**Repartidos del Area Genética de la Facultad de Veterinaria. Llambí, S. "Elementos Genéticos Móviles. Transposones". 1999**